

LE STAPHYLOCOQUE ET SES CONTRE-MESURES ENVERS LES PEPTIDES ANTIMICROBIENS ÉPIDERMIQUES

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1), G.E. PIÉRARD (2)

RÉSUMÉ : Les staphylocoques sont des microorganismes qui sont souvent impliqués dans un processus de colonisation muco-cutanée. Ils sont à l'origine de diverses infections nosocomiales et communautaires. Ceux qui sont résistants à la méthicilline occupent une place particulière en pathologie. Les peptides antimicrobiens de l'épiderme forment une ligne de défense importante correspondant à l'immunité innée. Ils limitent vraisemblablement la colonisation bactérienne. Cependant, des staphylocoques peuvent contourner ce système de défense en inhibant les peptides antimicrobiens libérés par les cellules de l'hôte.

MOTS-CLÉS : Bactérie - Bactériocine - Peptide antimicrobien - *Staphylocoque* - Colonisation - Infection - Immunité innée

STAPHYLOCOCCUS AND ITS COUNTER-MEASURES AGAINST EPIDERMAL ANTIMICROBIAL PEPTIDES

SUMMARY : Staphylococci are microorganisms often involved in a colonization process on muco-cutaneous sites. They are responsible for various nosocomial and community-associated skin infections. The methicillin-resistant staphylococci are particularly involved in various aspects of pathology. Epidermal antimicrobial peptides are part of the host defense mechanisms corresponding to the innate immunity. They may limit the extent in colonization. However, some staphylococci are able to bypass the antimicrobial peptides released by the host.

KEYWORDS : Bacteria - Bacteriocine - Antimicrobial peptide - *Staphylococcus* - Colonization - Infection - Innate immunity

INTRODUCTION

Les bactéries du genre *Staphylococcus* colonisent fréquemment la peau et certaines muqueuses. Ces microorganismes se distinguent classiquement en deux groupes selon leur capacité à coaguler le sang. Il s'agit, d'une part, des staphylocoques coagulase-positif dont le plus important est *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré) et, d'autre part, des staphylocoques coagulase-négatif qui sont les plus nombreux sur la peau, et parmi lesquels on retrouve *S. epidermidis*.

La colonisation muco-cutanée par *S. aureus* trouve son importance dans son rôle conduisant à une infection. Les sites de colonisation les plus importants sont les orifices nasaux, suivis du pharynx, du périnée, des creux axillaires et des mains (1). Il semble que près de 20% de la population saine présentent une colonisation persistante par *S. aureus*, alors que 30 % ne sont colonisés que de manière transitoire/intermittente, et que seulement 50% de la population ne sont pas porteurs de ce germe (2). L'amélioration de l'hygiène en santé publique contribue certainement à réduire la fraction de la population porteuse. La situation est toute différente chez les patients atteints de dermatite atopique

chez qui la colonisation microbienne est beaucoup plus fréquente.

DE LA COLONISATION À LA MALADIE

Parmi les staphylocoques, nombreuses sont les espèces qui peuvent coloniser la peau (Tableau I). D'aucunes, en particulier *S. aureus*, s'avèrent être des pathogènes humains dangereux (3). Ceux-ci, ainsi que *S. epidermidis*, sont responsables de fréquentes infections nosocomiales.

La fréquence des résistances des staphylocoques à des antibiotiques est en accroissement constant (4). Les staphylocoques résistants à la méthicilline (MRSA) représentent un problème important en milieu hospitalier (HA-MRSA, Hospital-Associated MRSA). Un problème similaire s'est récemment étendu dans la communauté extra-hospitalière (CA-MRSA, Community-Associated MRSA) (4). Il apparaît aussi des résistances bactériennes typiquement rencontrées chez des éleveurs porcins (PA-MRSA, Pig-Associated MRSA) (5). La résistance à la

TABLEAU I. PRINCIPALES ESPÈCES DE STAPHYLOCOQUES
POUVANT COLONISER LA PEAU HUMAINE

Staphylococcus aureus
S. epidermidis
S. hominis
S. auricularis
S. capitis
S. haemolyticus
S. warneri

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(2) Chargé de cours honoraire, Université de Liège, Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

méthicilline est également fréquente chez *S. epidermidis*.

La virulence intrinsèque de *S. aureus* est déterminée par la libération de toxines (8). La colonisation muco-cutanée préalable est le facteur primordial initiateur de la plupart des infections staphylococciques communautaires. Une combinaison de facteurs liés aux bactéries et à l'hôte est impliquée dans la colonisation cutanée. Parmi les déterminants bactériens, il y a ceux facilitant l'adhésion à la surface de l'hôte et ceux impliqués dans l'adaptation physiologique et métabolique permettant leur évation des défenses immunitaires de l'hôte.

Des protéines de surface des staphylocoques appelées les MSCRAMM (Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules) se lient à un degré variable de spécificité à diverses protéines de l'hôte incluant la fibronectine, le fibrinogène, la vitronectine, la laminine et le facteur von Willebrand (9). Par ailleurs, de larges conglomerats bactériens s'entourent d'une structure de type biofilm (10). Il s'agit de polymères de polysaccharides et de protéines qui isolent les microorganismes des réponses de l'organisme à leur intrusion (Fig. 1).

La colonisation de la peau requiert une résistance à diverses influences environnementales. Des situations contrastées telles que la sudation et l'assèchement de la surface cutanée provoquent des modifications considérables de la surface cutanée, en particulier de son osmolarité, de la concentration en sels et du pH. Les staphylocoques sont aptes à supporter de telles variations. Par ailleurs, l'interférence bactérienne entre des staphylocoques différents ou entre des staphylocoques et d'autres bactéries influence la colonisation indépendamment des contrôles exercés par l'hôte. Dans ce cadre, certains staphylocoques sécrètent des bactériocines qui appartiennent à la classe des antibiotiques. Ces peptides peuvent détruire certains microorganismes. Cependant, ils ne jouent pas un rôle majeur favorisant la suprématie des souches qui en produisent (11).

STAPHYLOCOQUES ET DÉFENSES DE L'HÔTE

Le système immunitaire humain combine deux ensembles majeurs. Le système immunitaire acquis ou adaptatif est antigène-spécifique et nécessite la présentation de l'antigène par des cellules spécifiques telles que les cellules de Langerhans. Ce système bénéficie d'une mémoire immunitaire qui ne réagit que lentement lors de l'invasion par le pathogène reconnu. Une partie de cette immunité acquise repose sur

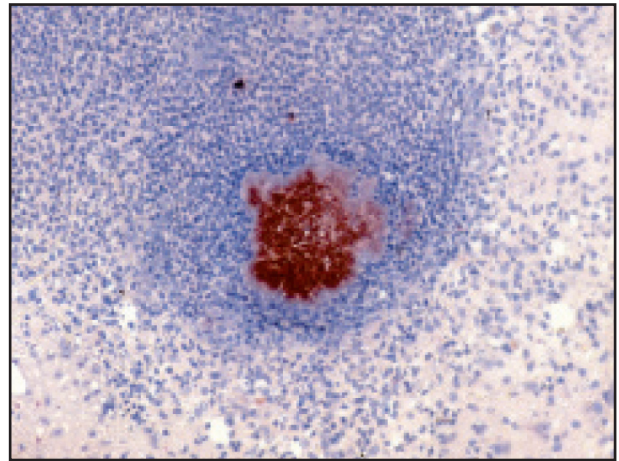


Figure 1. Amas bactérien (rouge) entouré d'un fin liseré amorphe correspondant à un biofilm tenant à l'écart un amas de polynucléaires neutrophiles.

la production d'anticorps qui appartiennent aux diverses classes d'immunoglobulines. Cependant, comme le corps humain est en contact continu avec des staphylocoques, le rôle effectif de l'immunité adaptative dans le contrôle de la colonisation staphylococcique reste mal élucidé. En fait, les anticorps circulants anti-staphylococciques ne confèrent pas une protection complète contre l'infection. Cependant, l'évolution d'une infection staphylococcique est différente chez les individus précédemment colonisés ou non par ce germe (12). Alors que le risque d'infection est plus faible chez les non-porteurs de *S. aureus*, ce sont les sujets précédemment colonisés qui ont le risque le plus faible de complications sévères (13). Ceci suggère l'implication de l'immunité acquise (14, 15). Cependant, *S. aureus* possède de nombreux mécanismes lui permettant d'échapper aux défenses immunitaires acquises. Les protéines bactériennes S5L7 et A en sont des exemples (2).

La réaction immunitaire attire des neutrophiles qui phagocytent les staphylocoques. Ces derniers sont tués dans les phagosomes par l'intervention des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et des peptides antimicrobiens (PAM) (16). Cependant, en dehors du processus infectieux, les neutrophiles sont absents à la surface de la peau, et les PAM qui sont trouvés à ce niveau ont été majoritairement excrétés par les kératinocytes.

PEPTIDES ANTIMICROBIENS ET LEURS CONTRE-MESURES

De nombreux PAM exercent une activité à l'encontre d'un spectre large de pathogènes incluant des bactéries, des champignons et des virus. Ces peptides sont synthétisés sous la forme de pré-

TABLEAU II. PEPTIDES ANTIMICROBIENS DE LA PEAU HUMAINE ACTIFS
IN VIVO SUR *S. AUREUS*

Type	Cellules productrices
Défensine hBD-3	Kératinocyte
Défensine hBD-4	Kératinocyte
Cathélicidine LL-37	Kératinocyte, sébocyte
Dermcidine DCD-1	Glande sudoripare eccrine
Adrénomédulline	Kératinocyte, sébocyte, follicule pileux, glande sudoripare
Elafine SKALP	Kératinocyte

curseurs qui doivent être transformés avant de devenir des PAM actifs. Ceux-ci sont produits par diverses cellules humaines parmi lesquelles les neutrophiles, les mastocytes et les lymphocytes T. Au niveau de la peau, les kératinocytes sont la source majeure des PAM, avec une contribution additionnelle des cellules du bulbe pileux et des sébocytes. En plus de leur activité antimicrobienne directe, les PAM activent les lymphocytes et les cellules dendritiques du système immunitaire acquis. La plupart des PAM humains appartiennent à la famille des β -défensines. En particulier, les β -défensines 1 à 4 sont produites par les kératinocytes (Tableau II).

Le rôle des PAM *in vivo* n'est pas formellement établi, car les concentrations de ces composants qui seraient nécessaires pour atteindre une efficacité *in vitro* sont souvent bien supérieures à ce qui est présent sur la peau. Malgré cette incertitude, certains exemples en pathologie cutanée suggèrent l'intervention des PAM *in vivo*. En effet, la peau des patients atteints de dermatite atopique est intensément colonisée par *S. aureus*, alors que les PAM de type hBD-2, hBD-3 et LL-37 sont peu exprimés (17-19). A l'opposé, le psoriasis, qui est à risque faible d'infection bactérienne, est richement pourvu en PAM (20).

S. aureus, tout comme d'autres bactéries, ont développé divers mécanismes efficaces de défense (21) en particulier contre les PAM (22-24). D'une part, des protéases bactériennes sécrétées peuvent dégrader les PAM. D'autre part, des protéines bactériennes sécrétées peuvent se lier et désactiver les PAM avant que ces derniers n'atteignent leur cible cellulaire. De plus, des mécanismes de transport transmembranaire peuvent éjecter les PAM des bactéries. Enfin, de nombreux mécanismes interviennent pour modifier les charges anioniques des membranes bactériennes afin de minimiser l'attraction des PAM cationiques.

Les bactéries qui ont développé une résistance aux PAM ont la possibilité de détecter des concentrations sublétales de PAM (25). Ceci implique que l'expression des gènes de résistance est limitée au temps nécessaire pour contrer les PAM.

CONCLUSION

La cohabitation des staphylocoques et de la peau humaine est une résultante impliquant de nombreux mécanismes biologiques, en particulier les PAM. La subtile régulation de l'équilibre reste mal élucidée. L'influence de la concentration et de la nature des PAM à la surface de la peau ne trouve pas une explication univoque fondée à partir des expérimentations *in vitro*. Les contre-mesures montées par les staphylocoques pour contrer les PAM jouent un rôle qui ne peut être oublié.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kluytmans JA, Wertheim HF.— Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection*, 2005, **33**, 3-8.
2. Otto M.— *Staphylococcus* colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Exp Rev Dermatol*, 2010, **5**, 183-195.
3. Otto M.— Virulence factors of the coagulase-negative staphylococci. *Front Biosci*, 2004, **9**, 841-863.
4. Gilbert M, MacDonald J, Gregson D, et al.— Outbreak in Alberta of community-acquired (USA 300) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people with a history of drug use, homelessness, or incarceration. *Canadian Med Assoc J*, 2006, **175**, 149-154.
5. Lowy FD.— Antimicrobial resistance : the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*, 2003, **111**, 1265-1273.
6. Cohen PR.— Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. Implications for patients and practitioners. *Am J Clin Dermatol*, 2007, **8**, 123-141.
7. Devillers C, Piérard-Franchimont C, Henry F, et al.— Les MRSA et la peau. Nouveaux visages des HAMRSA, des CAMRSA et des PAMRSA. *Skin*, 2008, **11**, 97-99.
8. DeLeo FR, Diep BA, Otto M.— Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Dis Clin North Am*, 2009, **23**, 17-34.
9. Merino N, Toledo-Arana A, Vergara-Irigaray M, et al.— Protein A mediated multicellular behavior in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, 2009, **191**, 832-843.
10. Otto M.— *Staphylococcal* biofilm. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2008, **322**, 207-228.
11. Bierbaum G, Sahl HG.— Lantibiotics : mode of action, biosynthesis and bioengineering. *Curr Pharm Biotechnol*, 2009, **10**, 2-18.
12. Nouwen JL, Fieren MW, Snijders S, et al.— Persistent (not intermittent) nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is the determinant of CPD-related infections. *Kidney Int*, 2005, **67**, 1084-1092.

13. Wertheim HF, Vos MC, Ott A, et al.— Risk and outcome of nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteraemia in nasal carriers versus non-carriers. *Lancet*, 2004, **364**, 703-705.
14. Vuong C, Kocianova S, Voyich JM, et al.— A crucial role for exopolysaccharide modification in bacterial biofilm formation, immune evasion and virulence. *J Biol Chem*, 2004, **279**, 54881-54886.
15. Vuong C, Voyich JM, Fischer ER, et al.— Polysaccharide intercellular adhesion (PIA) protects *Staphylococcus epidermidis* against major components of the human innate immune system. *Cell Microbiol*, 2004, **6**, 269-275.
16. Faurschou M, Borregaard N.— Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect*, 2003, **5**, 1317-1327.
17. Rieg S, Steffen H, Seeber S, et al.— Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo. *J Immunol*, 2005, **174**, 8003-8010.
18. Durr UH, Sudheendra US, Ramamoorthy A.— LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*, 2006, **1758**, 1408-1425.
19. Schitteck B, Paulmann M, Senyurek I, et al.— The role of antimicrobial peptides in human skin and in skin infectious diseases. *Infect Disord Drug Targets*, 2008, **8**, 135-143.
20. Harder J, Schroder JM.— Psoriatic scales : a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins. *J Leukoc Biol*, 2005, **77**, 476-486.
21. Jin T, Bokarewa M, Foster T, et al.— *Staphylococcus aureus* resists human defensins by production of staphylokinase, a novel bacterial evasion mechanism. *J Immunol*, 2004, **172**, 1169-1176.
22. Peschel A, Jack RW, Otto M, et al.— *Staphylococcus aureus* resistance to human defensins and evasion of neutrophil killing via the novel virulence factor MprF is based on modification of membrane lipids with l-lysine. *J Exp Med*, 2001, **193**, 1067-1076.
23. Peschel A, Sahl HG.— The co-evolution host cationic antimicrobial peptides and microbial resistance. *Nat Rev Microbiol*, 2006, **4**, 529-536.
24. Peschel A.— How do bacteria resist human antimicrobial peptides ? *Trends Microbiol*, 2002, **10**, 179-186.
25. Otto M.— Bacterial sensing of antimicrobial peptides. *Contrib Microbiol*, 2009, **16**, 136-149.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU
de Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be